

REGIONALE SCHILDDRÜSENCHARAKTERISTIK
IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

BERTIN MÜLLER-WOLFF

—
1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung Nuklearmedizin (Leitender Arzt: Oberstarzt
Prof. Dr. W. Hengst) des Bundeswehrzentralkrankenhauses (Chef-
arzt: Generalarzt Prof. Dr. Dr. F. Gärtner), Koblenz

Regionale Schilddrüsencharakteristik in der
Bundesrepublik Deutschland

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der Johannes-
Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Bertin Müller-Wolff
aus Koblenz

Mainz 1979

Dekan: Professor Dr. med. Leithoff
1. Gutachter: Professor Dr. med. W. Hengst
2. Gutachter: Professor Dr. med. D. Eißner

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 1980



Inhaltsübersicht

1.	Einleitung	5
2.	Fragestellung	7
3.	Methodik	9
3.1	Klinische Beurteilung der Patienten	10
3.2	Beurteilung nach schilddrüsenspezifischen Testverfahren	11
3.3	Durchführung der schilddrüsenspezifischen Testverfahren in-vivo und in-vitro	12
3.3.1	Szintigraphisch-mathematische Bestimmung des Schilddrüsenvolumens/-gewichtes	12
3.3.2	Messung der initialen Aufnahme von ^{132}Jod (IGT)	13
3.3.3	Thyroxinbestimmung mit dem kombinierten T_4 -NTR-Kit	14
3.3.4	NTR - Bestimmung	16
3.3.5	Trijodthyronin - Bestimmung	17
3.3.6	Bestimmung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon im Serum (TSH-RIA)	19
3.3.7	Stimulationstest mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH-Test)	20
3.4	Auswertung	21
4.	Ergebnisse	22
4.1	Herkunft der Patienten	22
4.2	Geographische Verteilung der Strumagrößen	22
4.3	Strumaverteilung nach morphologischen Kriterien	24

4.4	Geographische Verteilungscharakteristik der verschiedenen schilddrüsen-spezifischen Laborparameter	24
4.4.1	Gesamtthyroxin (T_4) und NTR	24
4.4.2	Vergleich der T_3 - T_4 - und NTR-Werte	25
4.4.3	TSH - RIA und TRH - Test	26
4.4.4	Initiale Jodaufnahme (IGT)	26
4.4.5	Beziehung der NTR- und IGT-Werte zum approximativ errechneten Schilddrüsen- volumen/-gewicht	27
4.4.6	Prozentuale Häufigkeit der durchgeführten Testmethoden	27
5.	Diskussion	29
6.	Zusammenfassung	38
7.	Literaturverzeichnis	39
8.	Abbildungen	43

1. Einleitung

Zahlreiche Erhebungen der letzten Jahre bestätigen, daß die Bundesrepublik Deutschland immer noch als endemisches Strumagebiet anzusehen ist. Erst jüngst hat die Auswertung von 5,4 Millionen Musterungsuntersuchungen durch KLUSMANN und HORSTER (20,25) gezeigt, daß im Mittel bei etwa 15 Prozent der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland eine Schilddrüsenvergrößerung nachgewiesen werden kann.

Neueste katamnestische Untersuchungen von HENGST und Mitarbeiter (15) an 1012 euthyreoten Männern (798 euthyreote Strumen) zeigen außerdem eine regionale Zunahme der Strumagröße von Nord nach Süd. Neben den klinischen Kriterien der Kropfgröße und -beschaffenheit wurden erstmalig auch verschiedene Laborparameter (T_3 -in-vitro-Test, Gesamtthyroxin, PBJ) zur Beurteilung der Strumacharakteristik mit herangezogen. Bei Zunahme der Kropfgröße ergab sich auch in Nord-Süd-Richtung ein Anstieg der T_3 -in-vitro-Werte. Die Gesamtthyroxin-Werte hingegen und das PBJ nahmen von Norden nach Süden ab.

So sehr die Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen an eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung gebunden ist, so wenig kann sie auch auf den Einsatz zusätzlicher Laboratoriumsmethoden verzichten (21). Sie gestatten eine stärkere Differenzierung und Absicherung des klinischen Befundes und liefern zusätzliche Information auch für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle. Bezüglich der Anwendung radioaktiver Substanzen unterscheiden wir in-vitro und in-vivo-Methoden.

Die in-vitro-Schilddrüsenfunktionsteste gestatten Aussagen über den absoluten Hormongehalt im Plasma und sind statischer Natur. Die genannten Tests haben sich in der Routine-Diagnostik bewährt, da sie bei richtiger Interpretation eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweisen und den Patienten keiner Strahlenbelastung aussetzen (31). Jedoch setzt die Bestimmung der Hormonkonzentration in-vitro Fließgleichgewichte voraus, die infolge der Heterogenität der Schilddrüse und auf Grund diskontinuierlicher Bewegungen im Hormon- und Jodhaushalt nicht bestehen (23).

Das Schwergewicht der in-vivo-Diagnostik liegt in der Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat, wobei für unsere Studie besonders die Aussage über Form, Größe und Lage, sowie der Nachweis von funktionellen und anatomischen Veränderungen in der Schilddrüse von Bedeutung sind. In-vivo-Verfahren mit Radiojod oder Technetium 99m geben Auskunft über relative Aufnahme und Umsatzraten und stellen somit dynamische Parameter dar (23). Die Kombination beider Methoden gestattet weitgehende Rückschlüsse auf das Gesamtverhalten der Schilddrüse ggf. auch der Hormonsekretionsraten. Daraus ergibt sich, daß erst das richtige "Mosaik" von in-vivo und in-vitro-Tests ein Bild der jeweiligen Schilddrüsenerkrankung vermittelt (3).

2. Fragestellung

In jüngster Zeit wurde von verschiedenen Autoren auf die regional unterschiedliche Strumacharakteristik hingewiesen, die sowohl in der Durchschnittsgröße der Schilddrüse als auch in den damit korrelierenden Laborparametern zum Ausdruck kommt. Während KLUSMANN (25) Unterschiede in der geographischen Strumaverteilung nach morphologischen Kriterien feststellen konnte, haben HENGST und Mitarbeiter (15) zusätzlich die regionale Charakteristik von T_3 -, T_4 und PBJ beschrieben und dabei signifikante Verteilungsunterschiede in Nord-Süd-Richtung herausgefunden. In epidemiologischen Studien haben MERTZ und TOMARAS (26) über einen Rückgang der Kropfendemie und GEHRING (12) über isolierte Trijodthyroninämien im südbadischen Raum berichtet. HABERMANN und Mitarbeiter (14) stellten in einer bundesweiten Untersuchung erhebliche regionale Unterschiede im nutritiven Jodangebot durch Messung der Jodausscheidung im Urin fest. Geographisch bedingte Unterschiede der in-vivo-Speicherwerte bei Strumaträgern wurden u.a. von BÖRNER (4) und OBERHAUSEN (30) erwähnt, während HEHRMANN (16) und HERRMANN (18) örtlich differierende in-vitro-Werte (T_3 - und T_4 -Serumspiegel) beschrieben. Die Struma ist in der Bundesrepublik Deutschland endemisch und mit ca. 15% die häufigste endokrine Krankheit (36) und nimmt auch bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv den weitaus breitesten Raum ein. Die unserer Studie zugrunde liegenden Beurteilungskriterien lassen eine weitgehende Erfassung der Symptomatologie der endemischen Kropfes zu. Diese Sachverhalte veranlaßten uns, eine bundesweite Synopsis auf Grund

des uns zur Verfügung stehenden einheitlichen Materials anzustellen. Für unsere Studie ergab sich dabei folgende Fragestellung:

1. Bestehen derzeit noch immer regionale Unterschiede in Größe, Morphologie und Funktionslage der Struma?
2. Inwieweit korrelieren Funktionsgrößen und örtliche Verteilung mit Größe und Beschaffenheit der Struma?
3. Lassen sich unter Berücksichtigung des speziellen Patientenkollektivs an Hand der geographischen Verteilungscharakteristik der verschiedenen Beurteilungskriterien Zusammenhänge mit dem endemischen Auftreten der Struma erkennen?

3. Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankengeschichten von 1517 nicht mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelten jungen Soldaten aus dem gesamten Bundesgebiet ausgewertet, die 1975 und 1976 wegen einer Schilddrüsenvergrößerung (überwiegend blande Strumen) in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz untersucht worden waren. Es handelte sich somit um ein vorselektioniertes Krankengut.

Die Personenkennziffer (PK) gestattete auf einfache Weise Alter und Herkunftsland (Bundesland) des Patienten zu bestimmen. (Nach KLUSMANN (20,25) ist anzunehmen, daß etwa 85 Prozent der Gemusterten aus der Umgebung des Musterungsortes stammen).

Zur genauen Interpretation der schilddrüsenspezifischen Tests wurde die Familien- und Einzelanamnese sowie der körperliche Untersuchungsbefund berücksichtigt. Insbesondere fragten wir nach der familiären Belastung mit Schilddrüsenkrankheiten und nach Einnahme von Medikamenten, die die Schilddrüsenfunktion sowie die Schilddrüsentests beeinflussen können, indem sie z.B. den Serumspiegel des zirkulierenden Thyroxins verändern oder die Tests selbst durch Konkurrenz um die Bindungsstellen bei der Proteinbindungsanalyse stören.

3.1 Klinische Beurteilung der Patienten

An allgemeinen klinischen Daten wurden Körpergröße und -gewicht sowie Pulsfrequenz und Blutdruck aufgezeichnet. Daneben wurde bei jeder Untersuchung nach Beschwerden im Bereich der Schilddrüse gefragt wie Halsdruck, Schluckbeschwerden, Luftnot und Heiserkeit sowie nach Allgemeinsymptome wie erhöhte Nervosität, Antriebsbeschwerden, Depressionen, Schlafstörungen, Herzklopfen, dauerhaft gesteigerter Appetit, Inappetenz, Verdauungsbeschwerden und Kälte- oder Wärmeintoleranz. Bei der visuellen und palpatorischen Beurteilung der Schilddrüsengröße fand die Klassifizierung nach KLEIN und KRACHT (24) Berücksichtigung, die in etwa auch der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation entspricht:

- | | |
|---------|---|
| Größe 1 | soeben sicht- oder tastbar bis auf Hühner-
eigröße |
| Größe 2 | bis etwa Zitronengröße |
| Größe 3 | über Zitronengröße, alle substernalen
Strumen, alle Strumen jeglicher Größe mit
lokalen Stauungs- und Kompressionszeichen |

Die 3- Stadieneinteilung wurde von uns modifiziert, indem zusätzlich die Größe 0 hinzugefügt wurde, was eine lediglich szintigraphisch verifizierbare, klinisch jedoch nicht zu erfassende Schilddrüsenvergrößerung darstellt. Diese Modifikation gestattet insbesondere

die Erfassung kleiner Strumen bei pyknischen Patienten mit kurzem Hals, bei denen im Vergleich zu asthenischen Individuen eine Schilddrüsenvergrößerung klinisch weniger in Erscheinung tritt. Daneben wurden die Beschaffenheit (Struma parenchymatosa, uninodosa, multinodosa), das szintigraphisch approximativ ermittelte Schilddrüsen-volumen, das in etwa dem Schilddrüsen-gewicht entspricht, wenn es mit 1,05 multipliziert wird, sowie morphologische Besonderheiten (autonome Adenome, kalte Knoten) registriert. Durch Kombination des klinischen Befundes mit den 1975/76 gängigen Laborparametern wurde die Beurteilung der Schilddrüsen-symptomatik vorgenommen.

3.2 Beurteilung nach schilddrüsen-spezifischen Test-ver-fahren

Insgesamt wurden folgende Testmethoden benutzt:

In-vivo-Untersuchungen

Schilddrüsen-szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat
Radiojod-Initialtest mit ^{132}J (IGT) nach Winkler (43)

In-vitro-Untersuchungen

T_4 -Test
N T R
 T_3 - RIA
TSH - basal } TRH - Test
TSH nach TRH }

3.3 Durchführung der schilddrüsenspezifischen Testverfahren in-vivo und in-vitro

3.3.1 Szintigraphisch-mathematische Bestimmung des Schilddrüsenvolumens/-gewichtes

Die szintigraphischen Aufnahmen wurden mit dem Scanner FHT 807 A mit 5 Zoll NaJ-Kristall und Feinfocuskollimator unter standardisierten Bedingungen 20 - 30 min nach Injektion durchgeführt, wobei ^{99m}Tc -Pertechnetat in einer konstanten Dosis von 1,2 mCi i.v. appliziert wurde. Die Impulsausbeute lag im Maximum jeweils zwischen 8000 und 20 000 cpm. Backgroundsubtraktion und Scangeschwindigkeit richteten sich nach festgelegten Kriterien. Meßgenauigkeiten der Schilddrüsengröße auf dem Szintigramm von 0,5 cm wurden dabei in Kauf genommen und waren für die Klassifizierung von unwesentlicher Bedeutung. Zur Ermittlung des Schilddrüsenvolumens wurden der maximale Höhendurchmesser (Längsdurchmesser) d_1 , d_3 und der maximale Querdurchmesser d_2 , d_4 eines jeden Schilddrüsenlappens ausgemessen. Unter Anwendung der Volumenformel für ein Ellipsoid ($V = \frac{\pi}{6} \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3$) erfolgte die Volumenberechnung in Anlehnung an HOPPE und MEISEL (19) nach der Formel

$$V = \frac{\pi}{6} (d_1 \cdot d_2^2 + d_3 \cdot d_4^2)$$

wobei der Tiefenmesser gleich dem Querdurchmesser angenommen wird.

Das Produkt aus dem Volumen und dem Faktor 1,05 (spezifisches Gewicht) ergibt das Gewicht der Struma (7).

Voraussetzung für die Anwendung dieser Formel ist die Formähnlichkeit der Szintigrammfläche mit einem Ellipsoid. Drüsen mit erheblichen Formabweichungen wurden nicht berücksichtigt. Extreme Formen, wie sie z.B. bei der Struma endothoracica gesehen werden, kamen bei unserem Patientenkollektiv ohnehin nicht vor bzw. wurden nicht berücksichtigt.

3.3.2 Messung der initialen Aufnahme von ^{132}Jod (IGT)

Der Initialtest basiert auf der Tatsache, daß aus Veränderungen der Aufnahmegeschwindigkeit von Jod auf das Vorliegen pathologisch veränderter Schilddrüsenfunktionen geschlossen werden kann. Der IGT erfaßt die Jodid-Aufnahmerate, und man kann sich zu seiner Durchführung des kurzlebigen Isotops J^{132} bedienen. Die Methodik ist einfach und die Strahlenbelastung des Patienten extrem gering. Bei der Applikation von $25\text{ }\mu\text{Ci }^{132}\text{J}$ ergibt sich eine Strahlenbelastung der Schilddrüse von 325 mrad und eine Ganzkörperstrahlenbelastung von 2,8 mrad (27). Der Patient erhält als Testpräparat ca. $25\text{ }\mu\text{Ci }^{132}\text{J}$ i.v.. Dieses Isotop hat eine Halbwertszeit von 2,38 Stunden. Außerdem ergibt sich der Vorteil, daß die applizierte Radioaktivität nach 24 Stunden praktisch nicht mehr meßbar ist, so daß erneute Messungen unbeeinflusst von Restaktivität durchgeführt werden können. Wir führten den Radiojod-Initialtest entsprechend der von WINKLER (43) angegebenen Technik durch:

Nach Injektion von $25\text{ }\mu\text{Ci }^{132}\text{J}$ wird die Jodidaufnahme in der Schilddrüse fortlaufend über 15 Minuten gemessen, d.h. wir bestimmen die Gesamtimpulszahl

(das sog. Initialintegral) und registrieren außerdem den Verlauf über Ratemeter mit Linienschreiber bzw. Digitaldrucker. Die aufgenommene Kurve dient zur Kontrolle der Konstanz der Meßanordnung, und der Registrierstreifen erlaubt ferner auf einfache Weise eine Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls während der Meßzeit. Die über der Schilddrüse gemessene Impulszahl wird zu derjenigen ins Verhältnis gesetzt, die das Präparat in-vitro bei gleicher Meßgeometrie emittiert. Der ermittelte I_{15} -Wert wird in Prozent der verabreichten Dosis angegeben. Bei Schilddrüsengesunden liegt er zwischen 11 und 19. Höhere Werte von I_{15} weisen auf das Vorliegen einer Überfunktion oder einer Jodavidität hin. Eine Unterscheidung zwischen Hyperthyreose und erhöhter Jodavidität gelingt allein durch den IGT nicht.

3.3.3 Thyroxinbestimmung mit dem kombinierten T_4 -NTR-Kit *) (Thy opac-5)

Dieses in-vitro Verfahren stellt zunächst die basale Schilddrüsenfunktionsdiagnostik dar (39). Man gewinnt mit dieser Methode auf einfache Weise neben dem Gesamtthyroxin einen Anhalt für die TBG-Konzentration im Serum. Hinsichtlich Reproduzierbarkeit, Genauigkeit und Schnelligkeit werden die Anforderungen, die an eine Screening-Methode gestellt werden, erfüllt (6). Wegen der Häufigkeit der extrathyreoidalen TBG-Veränderungen, insbesondere durch kompetitiv die Bindungsstellen besetzende Medikamente oder infolge von Dysproteinämien, eignet sich die Ermittlung des normalisierten Thyroxin-

*) Amersham Buchler GmbH & CoKG

Quotienten in Kombination mit der Gesamtthyroxin-Bestimmung besonders gut für eine Erstuntersuchung wie die Musterung. Die Problematik der unterschiedlichen Normalkonzentration durch Altersabhängigkeit wie sie im hohen Alter und im Kindesalter auftreten und oft zu Fehlinterpretationen führen, stellte sich bei dem erfaßten altersmäßig homogenen Krankengut nicht. So handelte es sich bei den untersuchten Patienten überwiegend (92,3%) um 18 - 30 jährige Männer, die restlichen 7,7% (Altersgruppe von 30 - 40 Jahren) besaßen keine statistische Relevanz.

Die direkte Bestimmung von Gesamtthyroxin basiert auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse nach MURPHY und PATTEE. Sie ist hochspezifisch und unabhängig von exogener Jodkontamination. Das im Serum fast vollständig (99,96%) an Protein gebundene Thyroxin wird zunächst durch Extraktion mit Alkohol freigesetzt. Der Extrakt wird einer Lösung von L-Thyroxin ^{125}J , das an TBG gebunden ist, zugesetzt. Proportional zur T_4 -Menge im Extrakt wird markiertes T_4 aus der TBG-Bindung verdrängt. Durch Radioaktivitätsmessung kann dann die gesuchte T_4 -Konzentration im Patientenserum bestimmt werden, da das Testsystem vorher mit bekannten T_4 -Konzentrationen geeicht wird.

Die Untersuchung wurde bei einem Temperaturoptimum von 20 - 25°C durchgeführt. Die Extraktion des Thyroxins aus dem Patientenserum erfolgte mit 96%igem Alkohol. Bei dem angewendeten Verfahren werden zur Abtrennung des nicht an TBG gebundenen Thyroxins Granula eines Adsorptionsmittels verwendet, die im Gegensatz zum Ionenaustauscherharz eine reversible Bindung des Thyroxins

gestatten, wodurch ein Fließgleichgewicht ermöglicht wird. Nach Sedimentation des Granulats wird für die Messung der Radioaktivität eine Probe der überstehenden Lösung verwendet. Die Thyroxin-Konzentration der unbekannten Lösung wird aus einer Eichgeraden abgelesen.

Der Normalbereich für Thyroxin im Serum lag für unsere Patienten bei

$$3,3 - 9,1 \text{ } \mu\text{g/dl}$$

Mittelwert und Streuung ($\bar{x} \pm 2 \text{ s}$):

$$6,2 \pm 2,9 \text{ } \mu\text{g/dl}$$

3.3.4 NTR - Bestimmung

Wegen der möglichen Beeinflussung der T_4 -Konzentration durch abnorme TBG-Spiegel sollte eine Beurteilung der T_4 -Werte erst nach Kenntnis der Konzentration der Trägerproteine erfolgen. Da eine routinemäßige Bestimmung des TBG zu aufwendig ist, wird die freie Bindungskapazität des TBG für T_4 ermittelt. Dem Testfläschchen wird hierzu ein Aliquot nicht extrahiertes Patientenserum zugegeben, das TBG und daran gebundene Schilddrüsenhormone enthält. Die noch freien Bindungsstellen am TBG können nun im Reaktionsatz abgefangen und damit dessen Bindung an das Adsorptionsmittelgranulat verhindern. Die Menge des in der Lösung verbleibenden radioaktiven T_4 entspricht dann sowohl der Konzentration des Gesamtthyroxins im Serum des Patienten als auch der Bindungskapazität des Patienten-TBG.

Aus dem Vergleich mit dem Eichstandard ergibt sich für den NTR-Wert der unbekannten Probe:

$$\frac{I_p M \text{ Standardserum}}{I_p M \text{ Patientenserum}} \times \text{NTR} = \text{Faktor des Standards}$$

Normalbereich von NTR:

$$0,89 - 1,05$$

Mittelwert und Streuung ($\bar{x} \pm 2 s$):

$$0,97 \pm 0,08$$

3.3.5 Trijodthyronin - Bestimmung

Die Bestimmung des Trijodthyroningehaltes im Serum erfolgt radioimmunologisch. Hierfür benutzten wir den $T_3 \cdot (^{125}J)$ -Radioimmunoassay *), der auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse basiert, wobei aus dem Patientenserum extrahiertes Trijodthyronin (T_3) mit $^{125}J - T_3$ um die Bindungsstellen an einem gegen T_3 gerichteten spezifischen Antikörper konkurriert (35). Die Serumproben werden mit Trijodthyronin (^{125}J) und T_3 -Antiserum inkubiert. Das im Serum vorhandene T_3 wird in diesem Medium freigesetzt

*) Amersham Buchler GmbH & Co KG

und konkurriert mit radioaktivem T_3 um die Bindungsstellen an einem T_3 -spezifischen Antikörper. Die Trennung von freiem und antikörpergebundenem Hormon erfolgt durch selektive Adsorption an eine unlösliche Matrix (gepuffertes Thiomersal). Nach Sedimentation des Adsorptionsmittels wird der Überstand zur Impulsmessung entnommen. Aus den Zählraten der mitgeführten Human-Standardseren ergeben sich die Werte der unbekannten Probe.

Normalbereich des T_3 - RIA

1,1 - 2,4 ng/ml

Mittelwert und Streuung ($\bar{x} \pm 2 s$):

1,75 $\pm$ 0,65 ng/ml

Im Unterschied zum Normalbereich, der in der Literatur angegeben ist, stellt der sogenannte "euthyreote Bereich" (31) in Bezug auf unser Patientenkollektiv einen klinischen Begriff dar, unter dem wir den bereits erwähnten Zustand einer gering gestörten Schilddrüsenfunktion bei Jodmangelstrumen zusammengefaßt haben.

3.3.6 Bestimmung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon im Serum (TSH - RIA)

Der radioimmunologischen Bestimmung von Thyreotropin im menschlichen Serum liegt das Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse zugrunde (28). Wie bei der radioimmunologischen Trijodthyroninbestimmung wird das unbekannte Patientenserum mit einer bekannten Menge von ^{125}J markiertem TSH versetzt. Dem Serum wird dann ein Antiserum vom Kanichen, welches gegen menschliches TSH gerichtet ist, hinzugefügt. Während der Inkubation binden sich nichtmarkiertes und radioaktiv markiertes TSH im Verhältnis ihrer Konzentration an die Antikörper.

Nach der Trennung des TSH-Antikörperkomplexes vom nicht gebundenen, unmarkierten und radioaktiv markierten TSH mit Hilfe eines Adsorbens, wird ähnlich wie beim radioimmunologischen Nachweis des Trijodthyroninspiegels mit Hilfe einer Eichkurve, die durch den Einsatz bekannter TSH-Konzentrationen nach der gleichen Methode erhalten wurde, der TSH-Gehalt des Patientenserums ermittelt.

Zur Durchführung benutzten wir das Testbesteck RIA-gnost-hTSH*). Das verwendete TSH ist gegen den internationalen Standard TSH MRC 68/38 geeicht. 1 ng TSH entspricht 3,2 E TSH MRC 68/38. Das Anti-TSH-Serum des Testbestecks ist spezifisch für TSH. Kreuzreaktionen gegen STH und LH sind nicht meßbar. Die unspezifische Bindung (die ohne Antikörper präzipitierte Radioaktivität) liegt bei 5 %. Die Trennung des freien TSH vom TSH-Antikörperkomplex erfolgt bei dieser Methode durch Präzipitation mit Polyäthylenglycol (PEG). Die Inkubationsdauer betrug 17 - 24 Stunden bei einer konstanten Raumtemperatur von 17 - 27 °C.

*) Behringwerke AG

3.3.7 Stimulationstest mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH-Test)

Nach intravenöser Injektion von synthetischem TRH kommt es bei normaler Regulation im Hypophysen-Schilddrüsen-System zu einem deutlichen Anstieg des Serum-TSH-Spiegels bis zum 3- bis 5 fachen des Ausgangswertes. Das Maximum des Serum-TSH-Titers wird nach 30 bis 40 Minuten erreicht, danach fällt die TSH-Konzentration im Laufe von etwa 2 Stunden auf die Ausgangswerte zurück. Bei hypothyreoter Stoffwechsellaage (primärer Hypothyreose) steigen die bereits erhöhten TSH-Ausgangswerte noch sehr viel deutlicher an und bleiben verlängert erhöht; bei hyperthyreoter Regulationslage erfolgt, wie bei der hypophysären Hypothyreose, kein eindeutiger Anstieg der Serum-TSH-Spiegel (39).

Zur TRH-Stimulation wurde das synthetische "TRH Relefact" *) verwendet, das dem natürlichen Releasing Hormon entspricht. Hierbei wurden nach Entnahme von 5 - 10 ml Venenblut für die basale TSH-Bestimmung zur maximalen TSH-Stimulation 400 µg Relefact-TRH i.v. injiziert. 30 min post injectionem erfolgte die zweite Blutentnahme in der wieder TSH radioimmunologisch bestimmt wurde.

Folgende Funktionszustände der Schilddrüse lassen sich unter einander abgrenzen:

*) Hoechst A.G.

	<u>TSH im Serum (μU/ml)</u>	
	basal (0' vor Injektion)	max (20' - 30' nach Inj.)
Euthyreose	≤ 7	≤ 25
Hyperthyreose	< 2	< 2
Primäre Hypothyreose	> 7	> 25

Ein TRH-Test kann als "positiv" (genügender TSH-Anstieg) gewertet werden, wenn die TSH-Differenz (Δ TSH) mindestens das Doppelte des Basalwertes bzw. $2,5 \mu$ IE TSH/ml Serum beträgt (33). Bei jungen Euthyreoten ist die TSH-Differenz meist höher (42).

3.4 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte durch den Prozeßrechner Med.-II Gen. Elektr.. Die Signifikanzberechnungen wurden nach den Grundsätzen der Ereignisstatistik und Merkmalsstatistik (29) durchgeführt. Die Bestimmung der Signifikanzschranken erfolgte mit Hilfe der Geigy-Tabellen (13).

4. Ergebnisse

4.1 Herkunft der Patienten

Die 1517 wehrpflichtigen Kropfträger stammten aus dem gesamten Bundesgebiet und es handelte sich vorwiegend um blande Strumen. Hiervon wiesen nur 12 Patienten eine echte Schilddrüsendysfunktion auf (0,79%), wovon 7 (0,46%) hyperthyreot und 5 (0,33%) hypothyreot waren. Die Graphik (Abb.1) lässt erkennen, daß die Mehrzahl der Patienten aus der unmittelbaren Umgebung stammten.

4.2 Geographische Verteilung der Strumagrößen

969 Strumen (63,8%) entsprachen der Größe 1, 515 Strumen (33,9%) der Größe 2, 28 (1,8%) der Strumagröße 3. Eine nur szintigraphisch meßbare Schilddrüsenvergrößerung (Größe 0) wurde bei 6 Patienten (0,4%) festgestellt.

Wie aus Abb. 2 ersichtlich, überwiegen bei der palpatorisch visuellen Strumabeurteilung in unserem Patientenkollektiv in sämtlichen Teilen der Bundesrepublik die kleineren Strumen gegenüber den größeren. Während die kleineren Strumen von Norden nach Süden hin abnehmen, steigt die Anzahl der größeren von Norden nach Süden hin an. In Baden-Württemberg (V) findet sich das Patientenkollektiv mit den größten Strumen, während in Bayern die durchschnittliche Strumagröße vergleichsweise geringer ist.

Mit der Ausmessung der Szintigrammflächen wurde versucht, objektive Kriterien für die Beurteilung der Schilddrüsengröße heranzuziehen, indem mit Hilfe der Höhen- und der Querdurchmesser approximativ die Volumina errechnet wurden. Subjektive Beurteilungsunterschiede bei der Palpation entfielen dadurch.

Bei der auf Seite 12 beschriebenen Methode wurden die szintigraphischen Messungen streng unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, sodaß die Meßungenauigkeiten bei der Durchmesserbestimmung 0,5 cm nicht überschritten. Analog zu den klinisch bestimmten Strumagrößen ergeben die in Abb. 3 graphisch dargestellten mittleren Schilddrüsenvolumina ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg des Schilddrüsenvolumens von Nord nach Süd. Während in Schleswig-Holstein-Hamburg der Mittelwert für das Strumavolumen 156,4 ml beträgt, ist er in Bayern 199,4 ml, was eine Volumenzunahme von 21,8 % bedeutet. Bei Patienten aus den Endemiegebieten Grad III, Bayern und Baden-Württemberg, wurden die größten Kröpfe gemessen, die kleinsten in Schleswig-Holstein-Hamburg.

Bei unseren Untersuchungen entsprechen den verschiedenen Strumagrößen folgende Volumina:

Strumagröße	1	≈	130 ml
Strumagröße	2	≈	180 ml
Strumagröße	3	≈	230 ml
(Streubreite ± 40 ml)			

4.3 Strumaverteilung nach morphologischen Kriterien

Bei 1333 Patienten (87,9%) fand sich eine Struma parenchymatosa. Eine Struma uninodosa wurde bei 132 (8,7%), ein Mehrknotenkropf bei 52 Patienten (3,4%) diagnostiziert. Autonome Adenome kamen bei insgesamt 11 Patienten (0,73%) vor, kalte Knoten verschiedener Ätiologie (sämtlich benigne) bei 103 Patienten (6,8%). Um ein dekompenziertes autonomes Adenom handelte es sich in einem Falle (Abb. 4).

Außerdem wurde Körpergröße und -gewicht der Patienten gemessen. Bei der Auswertung dieser klinischen Daten ließ sich ein Unterschied in der regionalen Verteilung statistisch nicht sichern. Eine klinische Korrelation der Strumagröße mit den Körpermaßen besteht bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht.

4.4 Geographische Verteilungscharakteristik der verschiedenen schilddrüsenpezifischen Laborparameter

4.4.1 Gesamtthyroxin (T_4) und NTR

Wie Abb. 5 zeigt, weisen die Strumapatienten aus den nördlichen Teilen der Bundesrepublik Deutschland signifikant höhere T_4 -Werte auf als die in den südlicheren. Der Kurvenanstieg von Region I nach III ist wegen der niedrigen Fallzahl in I mit Vorbehalt zu interpretieren. Ein signifikanter Unterschied zwischen I und II besteht nicht. Der deutlichste Kurvenabfall zeigt sich zwischen den Ländern II und IV und zwischen V und VI. Der Normal- und der euthyreote Bereich werden weder nach unten noch nach oben überschritten.

Insgesamt läßt sich im Norden eine Tendenz zum oberen Normalbereich, im Süden zum unteren Normalbereich hin erkennen. Die geographische Verteilung der NTR-Werte (Abb.6) entspricht weitgehend der der T_4 -Werte. Der geringfügige Kurvenanstieg von V nach VI ist zufälliger Natur und besitzt keine statistische Signifikanz.

4.4.2 Vergleich der T_3 - T_4 - und NTR-Werte

Die Abb. 7 zeigt keine charakteristische Verteilung der T_3 -RIA-Mittelwerte von Nord nach Süd. Die von GEHRING et al. beschriebene Erhöhung des T_3 -Spiegels bei Patienten mit blanden Strumen im Endemiegebiet Baden-Württemberg und Bayern (V,VI), kann nur tendenzmäßig bestätigt werden und trifft nur für relativ große Strumen zu. Aus Hamburg-Schleswig-Holstein (I) wurden nur 8 Patienten untersucht mit ausnahmslos niedrigen T_3 -Werten, die nicht als repräsentativ für diese Region gelten können. Insgesamt finden sich bei der Verteilung der T_3 -Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede.

Während sich die T_3 -Mittelwerte in Bezug auf ihre regionale Verteilung uncharakteristisch verhalten, weisen sowohl die T_4 - als auch die NTR-Mittelwerte ein deutliches Nord-Süd-Gefälle auf. Die geringe Kurvenabweichung von T_4 - und NTR-werten zwischen V und VI - kontinuierlicher T_4 -Abfall von V nach VI bei geringer Anstiegstendenz von NTR - ist als zufällige, nicht signifikante Veränderung auf Grund der relativ niedrigen Fallzahlen anzusehen.

4.4.3 TSH - RIA und TRH - Test

Während die basalen TSH-Mittelwerte keine signifikanten Verteilungsunterschiede erkennen lassen, nimmt die Stimulierbarkeit der Schilddrüse von Norden nach Süden deutlich zu (Abb. 8).

Ein Vergleich der TSH-Mittelwerte vor und nach TRH-Stimulation ergibt ähnliche Kurvenverläufe. Bei beiden Kurvenverläufen findet sich ein Abfall in Region V, der aber nicht signifikant ist. Die Abstände zwischen beiden Kurven stellen die TSH-Antworten auf TRH dar, diese zeigen eine eindeutige, kontinuierliche Anstiegstendenz von Nord nach Süd, was als ein Hinweis auf eine Verschiebung zur hypothyreoten Funktionslage in den südlicheren Regionen gedeutet werden kann.

4.4.4 Initiale Jodaufnahme (IGT)

Wie aus Abb. 9 ersichtlich, besteht zwischen der Jodaufnahme in den nördlicheren Regionen der Bundesrepublik und der in den südlicheren Gebieten (Baden-Württemberg und Bayern) ein signifikanter Unterschied. Die in Abb. 9 dargestellte Kurve kann als Maß für die regional unterschiedliche Jodavidität angesehen werden, da bei unserem Krankengut IGT-Veränderungen bei Dysthyreosen statistisch nicht relevant sind. Bayern (VI) und Baden Württemberg (V) werden als Jodmangelgebiete der Größenordnung III (Einteilung nach der Weltgesundheitsorganisation) angesehen, während die gesamte übrige Bundesrepublik als Endemiegebiet Grad II bezeichnet werden kann. Durch die regional unterschiedliche Jodaufnahmebereitschaft, die durch Abb. 9 dokumentiert wird, kommt dies gut zum Ausdruck.

4.4.5 Beziehung der NTR- und IGT-Werte zum approximativ errechneten Schilddrüsenvolumen/-gewicht

Die enge Beziehung der initialen Jodaufnahme einerseits und des NTR als Äquivalent für freies Thyroxin andererseits zur Strumagröße wird in Abb. 10 nochmalig verdeutlicht.

In Bundesländern mit ausreichender Jodversorgung finden sich niedrige Jodaufnahmeraten bei zur hyperthyreoten Seite hin tendierenden NTR-Werten; es überwiegen hier die kleineren Strumen. In den bekannten Endemiegebieten Bayern und Baden Württemberg (VI, V) mit erhöhter Jodavidität liegen auch die Jodaufnahmeraten deutlich höher, während sich die NTR-Werte eher zur hypothyreoten Seite hin verschieben. Hier ist auch ein Anstieg der Kropfgröße zu verzeichnen. Alle drei Kurven zeigen von Norden nach Süden kontinuierliche Verläufe. Eine scharfe Grenze von Gebieten mit ausreichender Jodversorgung zu den echten Endemiegebieten kann nicht gezogen werden.

4.4.6 Prozentuale Häufigkeit der durchgeführten Testmethoden

Bei 1517 Strumapatienten wurden zur Beurteilung die genannten Test-Verfahren routinemäßig und den diagnostischen Erfordernissen entsprechend mit folgenden Häufigkeiten durchgeführt:

In - vivo - Teste

^{99m}Tc - Schilddrüsenszintigraphien	100 %
IGT (Uptake von ^{132}J)	50,6 %

In - vitro - Teste

T_4 - Test	99,5 %
NTR - Test	99,5 %
T_3 RIA	38,8 %
TSH - basal	48,3 %
TRH - Test	47,9 %

5. Diskussion

Das von uns untersuchte Krankengut setzt sich fast ausschließlich aus jungen Männern zusammen, die 1975 und '76 wegen Verdacht auf Schilddrüsenerkrankung zur Beurteilung überwiesen wurden. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Erstuntersuchungen ohne Praemedikation. Das Krankengut war vorselektioniert, d.h. Patienten mit großen Strumen oder schwereren Schilddrüsenerkrankungen und Dysfunktionen waren meist durch vorherige zivilärztliche Untersuchungen ausgeschieden. Das Patientenkollektiv ist daher nicht für die Morbidität der Bevölkerung repräsentativ. Allgemeingültige Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung können nur beschränkt und nur mit Zurückhaltung gezogen werden. Fast ausschließlich wurden blande Strumen der Größe 1 und 2 (99,21%) beurteilt, wobei die Jodmangelstruma den breitesten Raum einnimmt.

Wie aus Abb. 2 ersichtlich, überwiegen in sämtlichen Teilen der Bundesrepublik Deutschland die kleineren Strumen über die größeren, wobei ein Teil der großen Strumen auf Grund von Voruntersuchungen ausgeschieden war und nicht erfaßt wurde. Der Anteil der kleineren Strumen (Größe 0/1) betrug 63,8 %, der Größe 2 entsprachen 33,9 %, während die größeren Strumen (Größe 3) mit 1,8 % vertreten waren. Wie bei HORSTER (20) und neueren Untersuchungen von HENGST (15) konnte auch hier eine charakteristische regionale Verteilung der Strumagrößen festgestellt werden. So nehmen die kleineren Strumen (Größe 0/1) in Nord-Süd-Richtung ab, während der Anteil der größeren Strumen (Größe 2/3) in gleicher Richtung zunimmt. Die Beurteilung der Schilddrüsengröße erfolgte, wie eingangs erwähnt, zunächst nach klinischen Kriterien

nach der Klassifizierung von KLEIN und KRACHT (24). Die Größeneinteilung ist stark der Subjektivität der verschiedenen Untersucher unterworfen. Dies muß insbesondere bei Studien, denen die Beurteilungskriterien von Ärzten aus verschiedenen Regionen zugrunde liegen, berücksichtigt werden. Es ist möglich, daß in Süddeutschland eine kleine Struma eher noch als normal eingestuft wird als im Norden, wo sie wegen der geringeren Kropfhäufigkeit viel eher gesehen und stärker bewertet wird. Auch fallen kleine Strumen bei asthenisch-schlankem Hals mehr auf als bei Pyknikern. Durch zusätzliche Bestimmung der nur szintigraphisch meßbaren, klinisch nicht erkennbaren Struma (Größe 0) war eine zusätzliche Unterscheidungsmöglichkeit gegeben. Um objektive Kriterien für die Beurteilung der Kropfgröße zu erhalten, wurden die nach standardisierten Methoden durchgeführten Szintigramme ausgemessen und die Volumina beider Schilddrüsenlappen nach der Ellipsoid-Formel bestimmt.

Bereits von DÖRING und KRAMER (7), sowie von HOPPE und MEISEL (19) wurden verschiedene mathematische Meßmethoden beschrieben, die mit Hilfe der Szintigrammfläche eine zuverlässige Bestimmung des Schilddrüsenvolumens bzw. -gewichtes zuließen. Die Fehlerbreite schwankte bei DÖRING und KRAMER von 22 - 30,4 %, bei HOPPE und MEISEL lag sie bei 10 %. Wir wendeten auf Grund der einfachen Durchführbarkeit und der geringeren Fehlerbreite die Methode nach HOPPE und MEISEL an. Hierfür waren eine exakte szintigraphische Flächendarstellung und Ausmessung, sowie der Ausschluß erheblich von der Form des Ellipsoid abweichender Strumen Voraussetzung.

Die örtliche Verteilung der Schilddrüsenvolumina und -gewichte (Abb. 3) ergibt einen kontinuierlichen Anstieg von Nord nach Süd, wobei in Schleswig-Holstein-Hamburg die kleinsten, in Bayern die größten Strumen zu finden sind. Um einen möglichen Bezug zwischen Kropfgröße und Körpergröße bzw. -gewicht zu erfassen, wurden die Schilddrüsenvolumina mit den Körpermaßen verglichen. Eine klinische Korrelation der Schilddrüsengröße mit der Körpergröße bzw. dem Körpergewicht fand sich nicht. Körpergröße und -gewicht verändern sich von Norden nach Süden nicht signifikant. Die Struma parenchymatosa repräsentiert mit 87,9 % den weitaus größten Anteil aller uns überwiesenen Strumen. Hierbei war für die Charakteristik nur der Tast- und Szintigrammbefund maßgebend. Feinnadel-Biopsien wurden nicht regelmäßig vorgenommen, sondern nur bei Knoten angewandt. So konnte man auch unter Berücksichtigung des Alters der Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Struma parenchymatosa sprechen, wobei histologisch hier auch degenerative Veränderungen vorliegen dürften, und gelegentlich histologische Merkmale der Struma colloidosa gegeben sein könnten.

Durch die rasche Entwicklung auf dem Gebiet der Schilddrüsendiagnostik sind die hier benutzten in-vitro Verfahren zum Teil inzwischen weiter vervollkommen bzw. durch präzisere Tests ersetzt worden (35). Trotzdem bietet auch heute die 1975 und 76 angewandte Kombination von in-vitro und in-vivo-Methoden eine vergleichsweise hohe Treffsicherheit in der Gesamtbeurteilung der Schilddrüsenfunktion.

Die Aussagekraft des Trijodthyronin-Spiegels im Serum ist in der Funktionsdiagnostik der Schilddrüse begrenzt (18). Eine Wertung kann nur in Zusammenhang mit anderen Größen erfolgen, da der Trijodthyronin-Titer durch eine Reihe thyreoidaler und extrathyreoidaler Faktoren beeinflusst wird (10).

Die kardinale Bedeutung von T_3 liegt in der Erfassung der seltenen T_3 -Hyperthyreosen, die bei unserem Patientenkollektiv nicht vorkamen. Verschiedene Autoren (12, 16) haben auf die zum Teil erheblichen Abweichungen der T_3 - (und auch der T_4 -) Plasmakonzentrationen (erhöhte T_3 -RIA- bei erniedrigten T_4 -Werten) bei Kropfträgern in Jodmangelgebieten hingewiesen. Dies wird einerseits auf exzessive periphere und evt. intrathyreoidale Konversion von T_4 zu T_3 , andererseits auf die Verschiebung des intrathyreoidalen Monojodthyrosin (MIT) / Dijodthyrosin (DIT)-Verhältnisses bei Jodmangel zurückgeführt (17). Außerdem ist bekannt, daß bei einem Teil der blanden Strumen unter Jodmangelbedingungen die Erhöhung des Serum- T_3 eine relative Insuffizienz der Thyroxinsynthese kompensiert und damit eine euthyreote Stoffwechsellage aufrecht erhält (32).

Die Thyreotropin-Konzentration im Serum wird radioimmunologisch bestimmt. Obwohl der basale TSH-Spiegel einen im Vergleich zur radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin im Serum für normale und erniedrigte Werte einen relativ unempfindlichen Parameter darstellt (31), hat die TSH-Bestimmung im Zusammenhang mit dem TRH-Test einen festen Platz unter den Laboratoriumsmethoden zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen erworben. Da die Empfindlichkeit des TSH-Radioimmunoassay noch nicht ausreicht, um Werte

bei Hyperthyreose signifikant von niedrig-normalen basalen TSH-Spiegeln zu unterscheiden, kommt der alleinigen Bestimmung der basalen TSH-Konzentration im Serum nur der Wert eines Screening-Tests für primäre Hypothyreosen zu.

So ist die Bestimmung von TSH nach Stimulation mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) von besonderer Wichtigkeit (TRH-Test).

Der TRH-Test versteht sich als radioimmunologische Bestimmung der TSH-Antwort im Serum auf eine parenterale TRH-Applikation. Durch intravenöse Injektion des synthetischen Tripeptids TRH läßt sich bei Euthyreoten und Hypothyreoten, nicht aber bei Patienten mit Hyperthyreosen, dekompensierten autonomen Adenomen oder kompletten sekundären Hypothyreosen, TSH meßbar aus den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens freisetzen. Wegen der Inhibition der TSH-Ausschüttung bei Hyperthyreose kann auch bei relativ hohen TRH-Mengen keine meßbare TSH-Freisetzung erzielt werden. Definitionsgemäß ist der TRH-Test positiv, wenn die Änderung des TSH-Spiegels vor und nach TRH-Injektion mindestens 2,5 - 24 μ IE TSH/ml Serum beträgt (33).

Da falsch-positive Tests bei manifesten Hyperthyreosen nicht beobachtet werden, schließt ein positiver TRH-Test das Vorliegen einer Hyperthyreose aus (40). Andererseits ist die Annahme, daß ein supprimierter TRH-Test eine Hyperthyreose impliziert, nicht immer gültig. So berichtet PFANNENSTIEL (31) über fehlende Anstiege des TSH-Spiegels nach TRH-Applikation bei 10 bis 15 % euthyreoter Strumapatienten, als deren Ursache nicht erkannte Schilddrüsenautonomien mit Beeinflussung der Hypophyse angenommen werden.

Für unsere Untersuchungen zur Beurteilung der Schilddrüsen-funktionslage war neben der qualitativen vor allem die quantitative Auswertung interessant. Gerade die Erkennung subklinischer Funktionsstörungen, wie die präklinische Hypothyreose, die bei basal niedrigem TSH nach TRH-Stimulation zu einer überschießenden TSH-Ausschüttung führt, wird besonders in endemischen Strumagebieten gefunden. Dies konnten wir auch durch unsere Untersuchungen feststellen (s. Abb. 8).

So stellt die in-vivo-Methode der Jodaufnahme-Bestimmung eine sinnvolle Ergänzung zu den in-vitro-Testen dar. Wir benutzten dazu ^{132}Jod im sogenannten initialen Grundtest (IGT). Er ergibt erhöhte Jodaufnahmewerte bei Überfunktionen und jodavidem Strumen, während bei niedrigen bzw. normalen Aufnahmezeiten eine Hypothyreose vorliegen kann. Der IGT ist eine zeitsparende, den Patienten wenig belastende Variante des Radiojodzweiphasentestes mit ^{131}Jod . Das Isotop ^{131}J ist für die Bestimmung der eff. Halbwertszeit vor Radiojodtherapie noch immer in der Diagnostik verwendbar. Durch die jüngsten Fortschritte in der nuklearmedizinischen Diagnostik sind die in-vivo-Methoden zugunsten der in-vitro-Tests etwas in den Hintergrund getreten. Im Vergleich zu dem aufwendigen und belastenden ^{131}J -Zweiphasentest hat sich jedoch der Kurztest mit ^{132}Jod bewährt. Das Isotop ^{132}J wird vielerorts heute durch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ersetzt und der Technetium-Uptake im Kurztest bestimmt.

Die mit dem I_{15} -Wert ermittelte initiale Aufnahme von Radiojod 132 stellt ein indirektes Maß für das alimentäre Jodangebot dar. In Jodmangelgebieten ist demnach eine

höhere Aufnahme- und Ausscheidungsrate zu erwarten (1). Nach WINKLER (43) weisen erhöhte I_{15} -Werte (> 19) entweder auf eine Hyperthyreose oder eine Jodavidität hin. Erniedrigte Werte lassen keine eindeutige Interpretation zu. Da bei den von uns untersuchten Strumapatienten die Hyper- und Hypothyreosen eine Rarität darstellen und unberücksichtigt bleiben können, waren unsere IGT-Werte als Gradmesser für das alimentäre Jodangebot bzw. die Jodavidität zu werten.

Die Problematik in der Funktionsdiagnostik der Schilddrüse bei der Messung der thyreoidalen Radiojodaufnahme aufgrund eines verkleinerten endogenen Jodpools auf eine Hyperthyreose oder umgekehrt bei vergrößertem Jodpool auf eine Hypothyreose zu schließen, stellte sich uns somit kaum.

Bei einem Vergleich der verschiedenen Testergebnisse zeigen sich im Bezug auf ihre regionale Verteilung in der Bundesrepublik Deutschland charakteristische signifikante Unterschiede, wobei fast immer eine eindeutige Korrelation mit der Strumagröße besteht. Der bereits von HENGST und Mitarbeitern (15) herausgefundene Abfall der T_4 -Werte in Nord-Süd-Richtung wird durch die Kurvendarstellung in Abb. 5 und 7 bestätigt. Dieses Ergebnis stellt - isoliert betrachtet - nur einen Hinweis auf eine in Nord-Süd-Richtung bestehende Tendenz zur hypothyreoten Funktionslage dar. Dies wird durch die nahezu parallel verlaufende Kurve der NTR-Werte und die in gleiche Richtung zunehmenden TSH-Antworten bekräftigt (Abb. 10). Mit gleicher Bedeutung nimmt die Jodaufnahmebereitschaft der Schilddrüse von Norden nach Süden kontinuierlich zu. Wie bereits oben erwähnt, kann dies in Bezug auf unser Krankengut als eine durch Verkleinerung

des Jodpools bewirkte Jodavidität angesehen werden. Ursächlich kommt hier das sich in Nord-Süd-Richtung vermindernde nutritive Jodangebot in Frage. Nach der Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation galten die südlichen Regionen (Bayern und Baden Württemberg) der Bundesrepublik als Jodmangelgebiete Grad III.

Wenn auch MERTZ und TOMARA (26) eine rückläufige Kropf-inzidenz im Endemiegebiet Südbaden feststellten, können wir an anhand unserer Untersuchungsergebnisse immer noch von einem endemischen Jodmangel in Süddeutschland sprechen, der sich in der nach Süden hin zunehmenden Kropfgröße und Jodavidität bzw. TSH-Antwort manifestiert, wobei auch hier Rückschlüsse von unserem speziellen Patientenkollektiv auf die Allgemeinbevölkerung nur mit Einschränkung zulässig sind.

Bei der Beurteilung der geographischen Verteilung der T_3 -RIA-Werte finden sich keine charakteristischen Tendenzen. Die von GEHRING und Mitarbeiter (12) in Südbaden gefundenen isolierten Hypertrijodthyroninämien bei euthyreoten Kropfpatienten können von uns nicht bestätigt werden. Die wesentliche Ursache wird wohl in dem unterschiedlichen Krankengut zu suchen sein, in dem bei GEHRING mehr grössere Kröpfe, Frauen und ältere Menschen zusammengefaßt sind als bei uns. Es sind ggf. Unterschiede in der Technik der Bestimmungsmethoden oder zirkadiane Schwankungen im T_3 -Umsatz (2) zu berücksichtigen, und es sollte für T_3 -Beurteilungen von einem weitgesteckten Normalbereich ausgegangen werden.

Die basalen TSH-Serumspiegel ergeben ebenfalls keine signifikanten regionalen Verteilungsunterschiede, was auf die unzureichende Empfindlichkeit der TSH-Bestimmung zu-

rückzuführen ist. Eine TSH-Bestimmung nach TRH-Stimulation war deshalb für uns obligat. Der diagnostische Wert dieses leicht praktikablen, wenig belastenden Tests läßt sich aus den TSH-Antworten (Abb. 8) ablesen.

Bei sämtlichen genannten Testverfahren fielen die Mittelwerte nicht aus dem Normalbereich heraus. Anhand der dargestellten Untersuchungen lassen sich eindeutige regionale Unterschiede in der geographischen Strumacharakteristik erkennen. Sie machen deutlich, daß die endemische Struma in Abhängigkeit vom bereits bekannten alimentären Jodangebot stetig an Größe von Norden nach Süden zunimmt. Es besteht hierbei eine enge Korrelation mit der Funktionslage der Schilddrüse, was seinen Niederschlag in der regionalen Charakteristik der Laborparameter findet. Analog zu REINWEIN (34) zeichnen sich scharf umgrenzte Endemiegebiete nicht mehr ab, sondern die jeweiligen Veränderungen zeigen einen charakteristischen kontinuierlichen Nord-Süd-Verlauf. Anhand unserer Untersuchungsergebnisse wurde die vieldiskutierte Frage der Jodprophylaxe (37) zwar nicht behandelt, jedoch können die erarbeiteten Resultate als zusätzliche Argumente für eine nutritive Jodsubstitution gelten.

6. Zusammenfassung

Die katamnestische Untersuchung befaßt sich mit der Auswertung der Krankenakten von 1517 jungen Männern aus dem gesamten Bundesgebiet, die 1975 und 1976 wegen einer Schilddrüsenvergrößerung im Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz untersucht wurden.

Das rechnerisch aus dem Szintigramm approximativ bestimmte Schilddrüsenvolumen/-gewicht nimmt kontinuierlich und signifikant von Nord- nach Süddeutschland zu.

99,21 % hatten eine blande Struma. 63,8 % entsprachen der Strumagröße 1, 33,9 % der Größe 2 und 1,8 % der Größe 3. In dem Patientengut aus sämtlichen Teilen der Bundesrepublik überwiegen die kleineren Strumen.

Sowohl die T_4 -, NTR-Mittelwerte und die TSH-Zweitwerte nach TRH, als auch die initiale Aufnahmerate von ^{132}Jod weisen eine enge Beziehung zu der Strumagröße und der regionalen Verteilung auf. Die T_4 - und NTR-Werte zeigen ein signifikantes Nord-Süd-Gefälle, während die Jodaufnahmerate als Maß für die Jodavidität signifikant von Norden nach Süden ansteigt. Ebenso nehmen die TSH-Antworten als Ausdruck einer zum hypothyreoten Bereich hin tendierenden Funktionslage in Nord-Süd-Richtung zu. Daraus ist indirekt abzuleiten, daß ursächlich dafür ein von Nord- nach Süddeutschland ansteigender Jodmangel in Frage kommt. Der Anstieg vollzieht sich kontinuierlich ohne scharfe Abgrenzung einzelner Endemiegebiete.

7. Literaturverzeichnis

- 1 ADAM, W.
"Der Radiojodzweiphasentest"
Therapiéwoche 27, (1977): 4650 - 4654
- 2 BALSAM, A., DOBBS, C.R., LEPPA, L.E.
"Circadian variations in concentrations of plasma
thyroxine and triiodothyronine in man. J. appl.
Physiol. 39, (1975): 197
- 3 BÖRNER, W., HOHBACH, M., MOLL, H., BAYER, H.
"Neue Trends in der nuklearmedizinischen Schild-
drüsendiagnostik"
Med. Welt 26, (1975): 980
- 4 BÖRNER, W.
"Heutige Wertigkeit der nuklearmedizinischen
In-vivo-Diagnostik von Schilddrüsenerkrankheiten"
Schilddrüse 1975, G. Thieme, Stuttgart, (1977): 91 - 101
- 5 BÖRNER, W.
"Diagnostik und Therapie von Hyperthyreose und
endokriner Ophthalmopathie"
Therapiéwoche 27, (1977): 4694 - 4711
- 6 BRASE, A.
"Gesamtthyroxin-Bestimmung zur Schilddrüsendiagnostik"
Ärztl. Lab. 16, (1970): 65
- 7 DOERING, P., KRAMER, K.
"Die Bestimmung des Schilddrüsengewichtes mit
der Szintigraphie nach Gabe von Radiojod
Strahlentherapie 105, (1958): 245 - 251
- 8 EMRICH, D.
"Nukl. Med. Funktionsdiagnostik"
G. Thieme, Stuttgart (1971)
- 9 EMRICH, D., SCHULZ, U., HESCH, R.-D., v.z. MÜHLEN, A.,
BREUEL, H.-P., NOWROUSIAN, M.R., KATTERMANN, R., LUIG, H.
"Bedeutung und Treffsicherheit verschiedener
Parameter der Schilddrüsenfunktion in der Praxis"
Dtsch. med. Wschr. 46, (1973): 2169 - 2174
- 10 EMRICH, D.
"In-vitro-Verfahren zur Beurteilung der Schild-
drüsenfunktion"
Med. Welt 27, (1976): 1716 - 1719

- 11 ERHARDT, F., MARSCHNER, J., SCRIBA, P.C.
"Radioimmunologische Bestimmung von TSH im Serum"
Schilddrüse 1975, G. Thieme, Stuttgart, (1977): 15 - 22
- 12 GEHRING, D., STORM, D.K., HOFFMANN, G.
"Plasma-Trijodthyronin und Thyronin im Jodmangelgebiet"
PABST, H.W., HÖR, G., SCHMIDT, A.E., Hrsg.: Nukl. Med.,
XII. Tgg. d. Ges. f. Nukl. Med. 1974, Schattauer,
Stuttgart (1975), p. 466
- 13 Geigy - Tabellen
Documenta Geiga, Wissensch. Tabellen 7. Auflage, 32, ff.
- 14 HABERMANN, J., HEINZE, H.G., HORN, K., KANTLEHNER, R.,
MARSCHNER, J., NEUMANN, J., SCRIBA, P.C.
"Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland"
Dtsch. med. Wschr. 100, (1975): 1937
- 15 HENGST, W., FASSHAUER, H., BELL, E., BUCHINGER, H.D.
"Epidemiologische Untersuchungen über die Struma-
charakteristik in der Bundesrepublik Deutschland"
Nuc compact, 4, (1977): 103 - 108
- 16 HEHRMANN, R., HESCH, R.D.
"Radioimmunologische Bestimmung von T_4 und T_3 im Serum"
Schilddrüse 1975, G. Thieme, Stuttgart, (1977): 1 - 14
- 17 HERRMANN, J., LEHR, H.J., KRÖLL, H.J., RUSCHE, H.J.,
Rudorff, KRÜSKEMPER, H.L.
Dtsch. Med. Wschr. 100, (1975): 2319
- 18 HERRMANN, J.
"Indikationen zur radioimmunologischen T_3 -Bestimmung"
Schilddrüse 1975, G. Thieme, Stuttgart, (1977): 42 - 53
- 19 HOPPE, G., MEISEL, P.
"Vergleichende Untersuchungen zur Gewichtsbestimmung
der Schilddrüse aus dem Scannerbild"
Röfo, 103, (1965): 81 - 90
- 20 HORSTER, F.A., KLUSMANN, G., WILDMEISTER, W.
"Der Kropf: eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik"
Dtsch. med. Wschr., 100, (1975): 8 - 8
- 21 HORSTER, F.A., WILDMEISTER, W., BÖHM, C.
"Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten"
Scripta medica Merck, 2, (1977)
- 22 HORSTER, F.A.
"Diagnostik und Therapie der blanden Struma"
Therapiewoche, 27, (1977): 4681 - 4684

- 23 KLEIN, E.
"Die Schilddrüse"
Springer, Berlin 1978
- 24 KLEIN, E., KRACHT, J., KRÜSKEMPER, H.L., REINWEIN, D.,
SCRIBA, P.C.
"Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten"
Dtsch. med. Wschr. 98, (1973): 2240
- 25 KLUSMANN, G.W.
"Der Kropf bei den Wehrpflichtigen der Bundesrepublik"
Dissertation 1974 Univ. Düsseldorf
- 26 MERTZ, D.P., TOMARAS, K.
"Bedeutung sozialmedizinischer Faktoren für den
Rückgang der Kropfendemie in Südbaden"
Münch. med. Wschr. 118, (1976): 1419
- 27 MIRD/Dose estimate report Nr. 5
J. Nucl. Med. 16, (1975): 857
- 28 MURPHY, B.E.P., PATTEE, C.J.
"Determination of thyroxine utilizing the property
of protein-binding"
J. Clin. Endocrin. Metab. 24, (1964): 187 - 196
- 29 NEUSS, O.
"Statistik und Berechnungen in der Medizin"
Materia Medica Nordmark XVII (1965): 657
- 30 OBERHAUSEN, E., BERBERICH, R., GLÖBEL, B., GOTTHIER, R.
"Erfahrungen mit der Messung der Jodidclearance und
der täglichen Jodaufnahme der Schilddrüse"
Schilddrüse 1975, G. Thieme, Stuttgart, (1977): 81 - 90
- 31 PFANNENSTIEL, P.
"Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen"
Byk - Mallinckrodt, Dietzenbach, 1. Aufl. 1974
und 2. Aufl. 1976
- 32 PFANNENSTIEL, P.
"Therapie von Schilddrüsenenerkrankungen"
Henning, Berlin (1977)
- 33 PICKARDT, C.R., ERHARDT, F., GRÜNER, J., HORN, K.,
SCRIBA, P.C.
"Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei
blander Struma: diagnostische Bedeutung und
pathophysiologische Folgerungen"
Klin. Wschr. 50, (1972): 1134

- 34 REINWEIN, D., HACKENBERG, K.
"Klinik der Gegenwart: Schilddrüsenerkrankungen"
Urban 3 Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1975): 505
- 35 RUDORFF, K.H., HERRMANN, J., HORSTER, F.A.,
KRÜSKEMPER, H.L.
"Verfahren und methodische Voraussetzung der
Schilddrüsenhormonbestimmung im Serum"
Der Nuklearmediziner 1, (1979): 2 - 16
- 36 SCRIBA, P.C.
"Jodsalzprophylaxe"
Therapiewoche 27, (1977): 4687 - 4693
- 37 SCRIBA, P.C.
"Strumaprophylaxe durch jodiertes Speisesalz"
Dtsch. Ärzteblatt 31, (1977), 1955 - 1958
- 38 SOJITRAWALLA, F.
"Schilddrüsenszintigraphie"
Therapiewoche 27, (1977): 4655 - 4666
- 39 VOSBERG, H.
"In-vitro-Meßwerte zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik"
Therapiewoche 27, (1977): 4636 - 4648
- 40 WAGNER, H., HRUBESCH, M., BÖCKEL, K., VOSBERG, H.,
JUNGE-HÜLSING, G.
TSH-Spiegel im Serum bei Gesunden und Patienten
mit Schilddrüsenfunktionsstörungen vor und nach
intravenöser Gabe von synthetischem Thyreotropin-
Releasing-Hormon"
Med. Welt (N.F.) 22, (1971): 1883
- 41 WENZEL, K.W.
"Drei Jahre TRH-Test"
Schilddrüse 1975, G. Thieme, Stuttgart, (1975): 54 - 69
- 42 WENZEL, K.W., MEINHOLD, H., HERPICH, M., ADLKOEFER, F.,
SCHLEUSENER, H.
"TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechts-
abhängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen"
Klin. Eschr. 52, (1974): 722
- 43 WINKLER, C.
"Technik des Initialtestes mit ¹³²-Jod als Routine-
methode zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion"
RöFo 93, (1960): 350

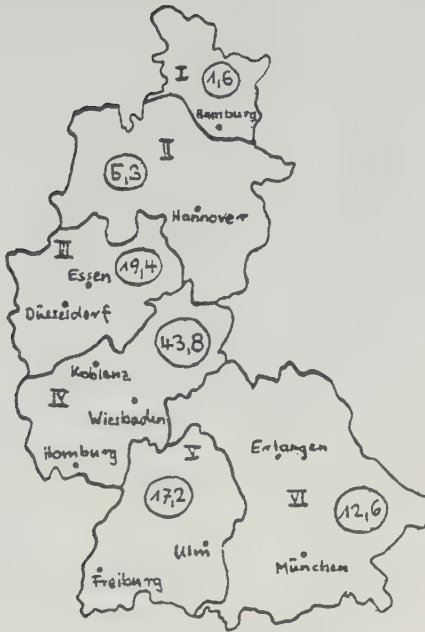


Abb. 1: Die Ziffern I - VI repräsentieren folgende Länder:

- I = Schleswig-Holstein-Hamburg
- II = Niedersachsen-Bremen
- III = Nordrhein-Westfalen
- IV = Hessen-Rheinland-Pfalz-Saarland
- V = Baden-Württemberg
- VI = Bayern

Herkunft der untersuchten Struma-Patienten.
Die Häufung in Land IV läßt sich aus der Nähe
der Orte zur Untersuchungsstelle (Koblenz;
erklären.

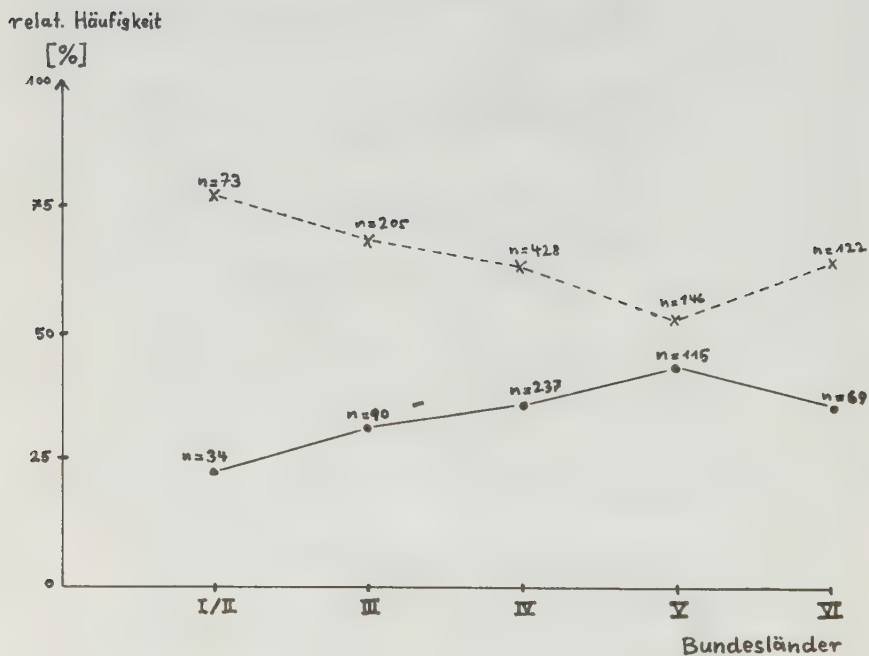


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der palpatorisch-visuell bestimmten Strumagrößen bei Wehrpflichtigen auf die Bundesländer. n = Gesamtzahl der Strumen je Bundesland. Wegen der geringen Zahl der Größen 0 und 3 wurden 0 und 1 als "kleinere Strumen" (x---x) und 2 und 3 als "größere Strumen" (•—•) zusammengefaßt. Ein Anstieg der größeren Strumen von Nord nach Süd ist erkennbar, insgesamt überwiegen die kleineren Strumen.

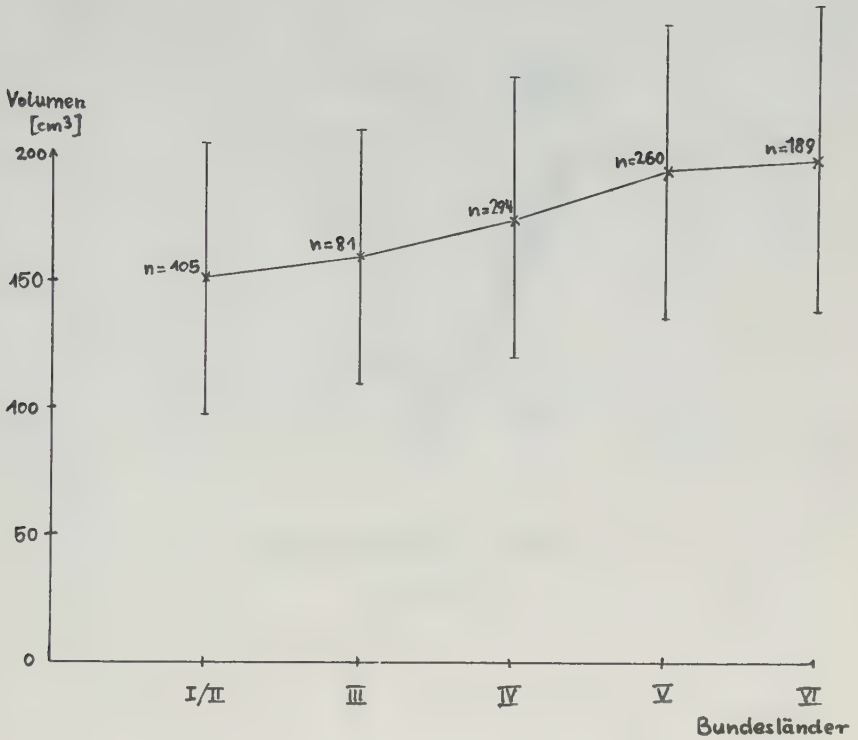


Abb. 3: Regionale Verteilung der Mittelwerte der approximativ errechneten Schilddrüsenvolumina. Eine Anstiegstendenz des durchschnittlichen Strumavolumens von Nord nach Süd ist erkennbar. Es besteht ein Signifikanzunterschied von I/II zu VI $p = 0,05$

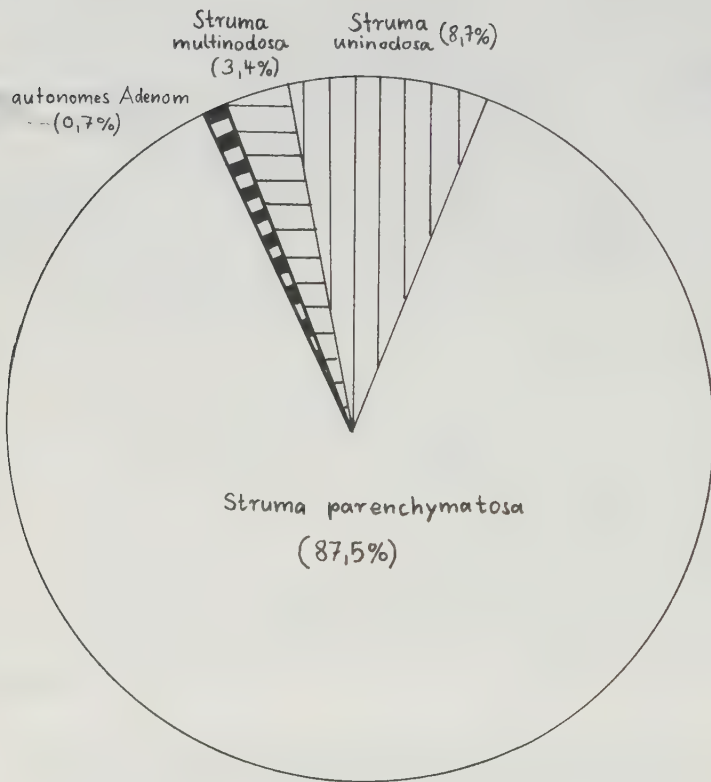


Abb. 4: Häufigkeit nach morphologischen Kriterien

T_4 -Werte
[$\mu\text{gT}_4/\text{dl}$]

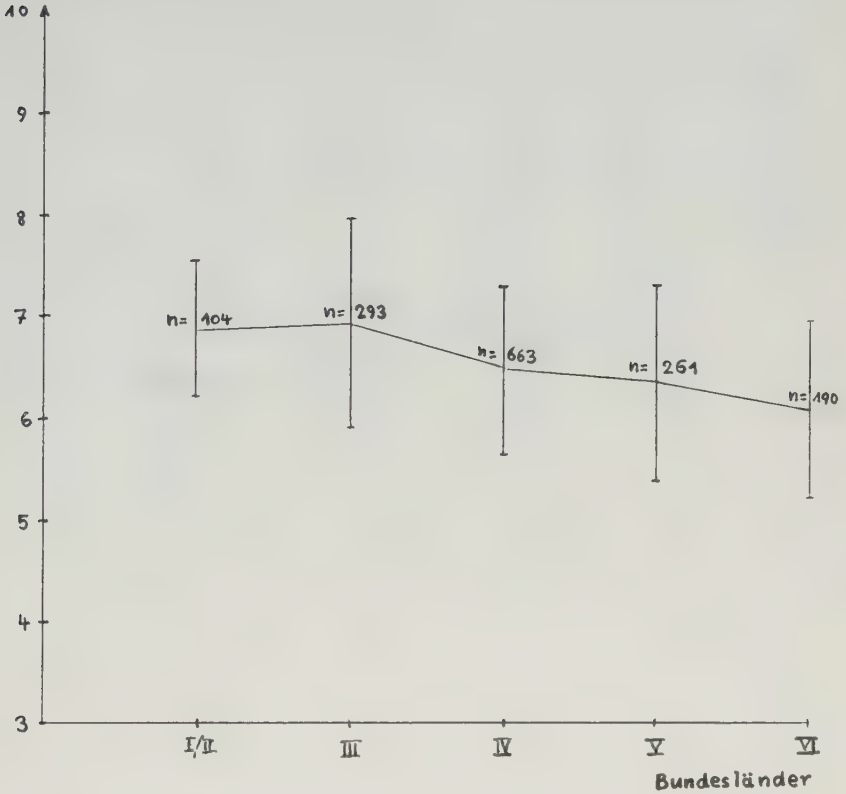


Abb. 5: Regionale Verteilung der T_4 -Mittelwerte
Normalbereich 3,3 - 9,3 ($\mu\text{gT}_4/\text{dl}$)
Ein Nord-Süd-Gefälle der T_4 -Werte ist erkennbar.
In Land III (Nordrhein-Westf.) findet man die
höchsten, in Land VI (Bayern) die tiefsten T_4 -
Mittelwerte. Hochsignifikanter Unterschied von
III zu VI ($p = 0,0005$)

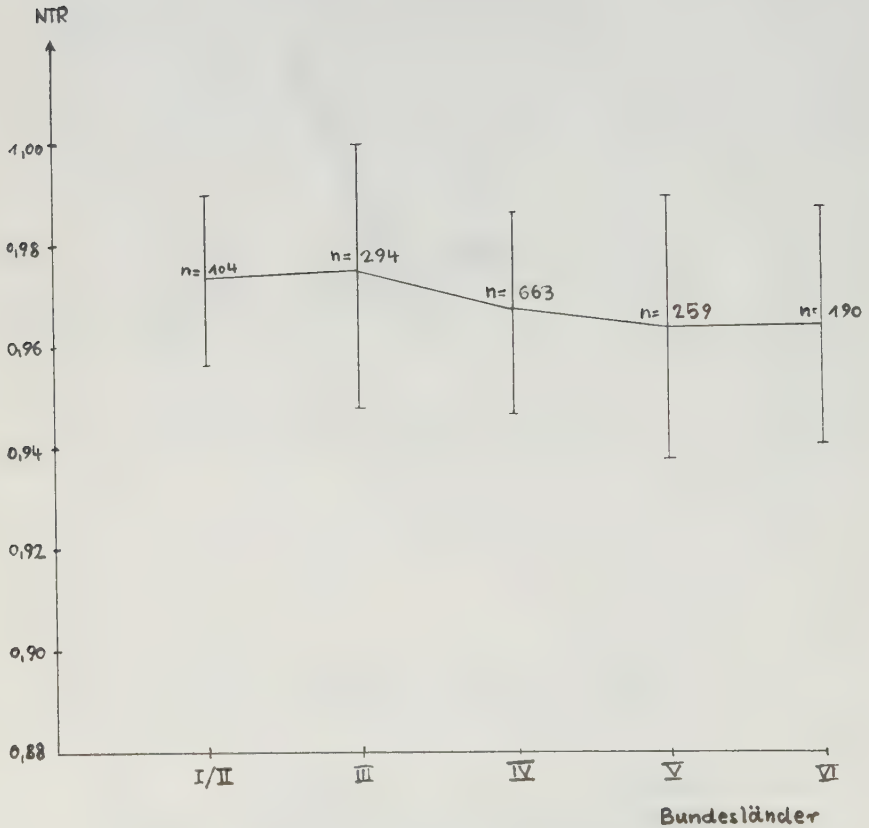


Abb. 6: Regionale Verteilung der NTR-Mittelwerte.
Normalbereich: 0,89 - 1,05
Signifikante Abnahme der NTR-Werte von Nord
nach Süd (von III nach V $p = 0,005$)

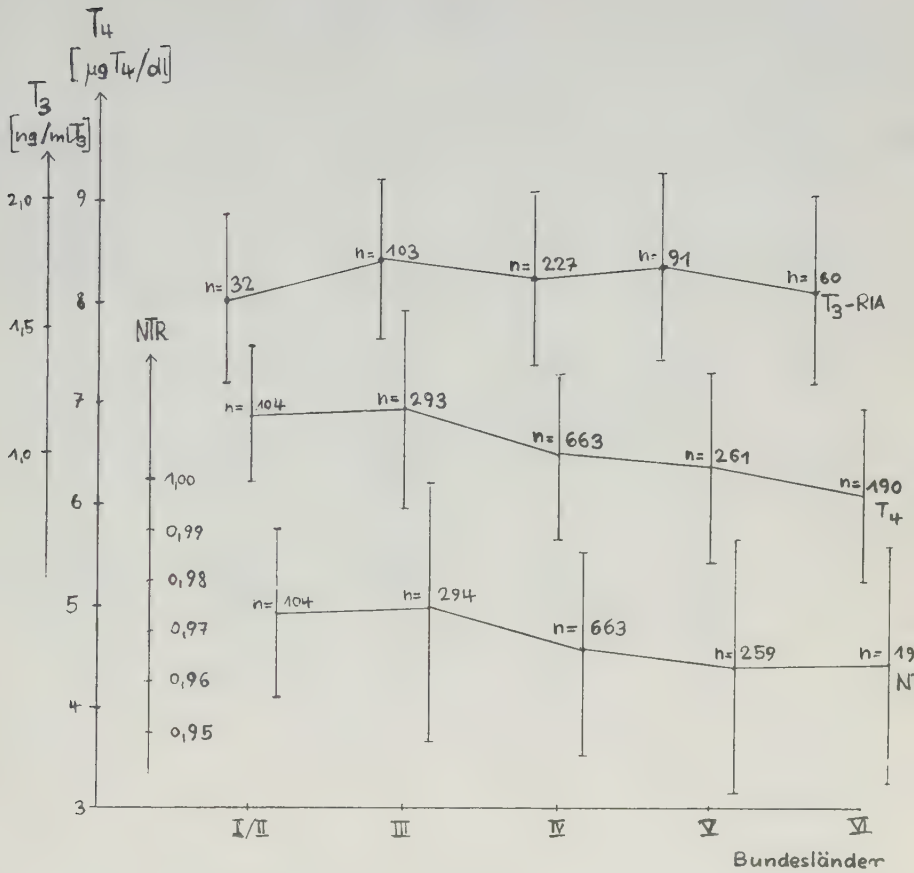


Abb. 7: Beziehung der T_3 -, T_4 - und NTR-Mittelwerte und ihre geographische Verteilung. Man erkennt den weitgehend gleichsinnigen Kurvenverlauf der T_4 - und NTR-Werte, während die Verteilung der T_3 -Mittelwerte eher uncharakteristisch ist.

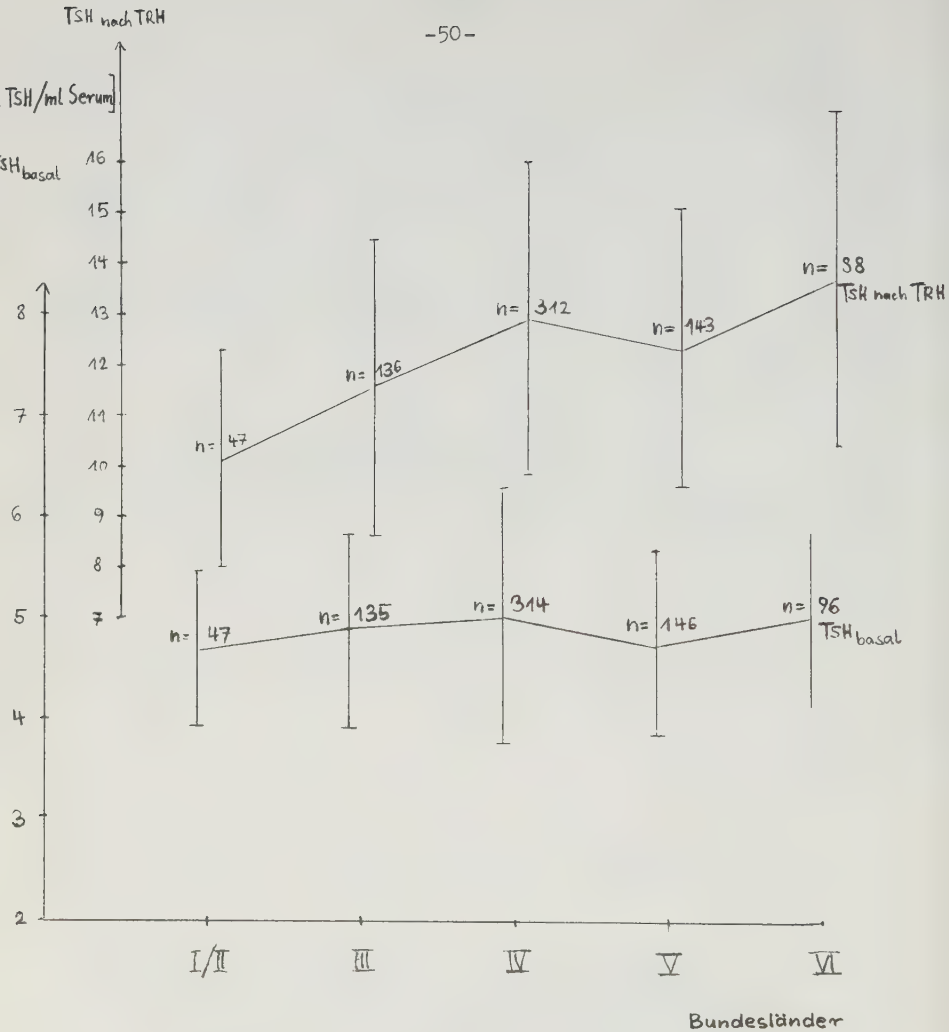


Abb. 8: Beziehung der Mittelwerte von TSH basal und TSH nach TRH-Stimulation. Weitgehend ähnliche Kurvenverläufe. Die Abstände zwischen beiden Kurven als Maß für die TSH-Antwort nach TRH steigen von Norden nach Süden kontinuierlich an.

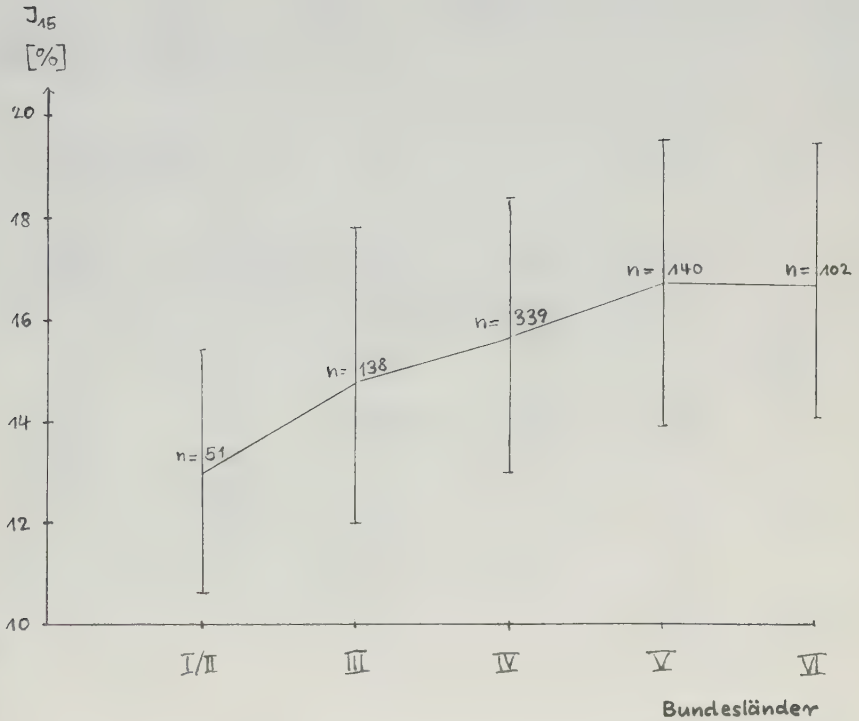


Abb. 9: Regionale Verteilung der IGT-¹³²J-Mittelwerte (J_{15}).
Normalbereich 11 - 19%.
Die Kurve ergibt einen signifikanten Anstieg der
Jodaufnahme von Norden nach Süden (I/II zu VI $p=0,005$)

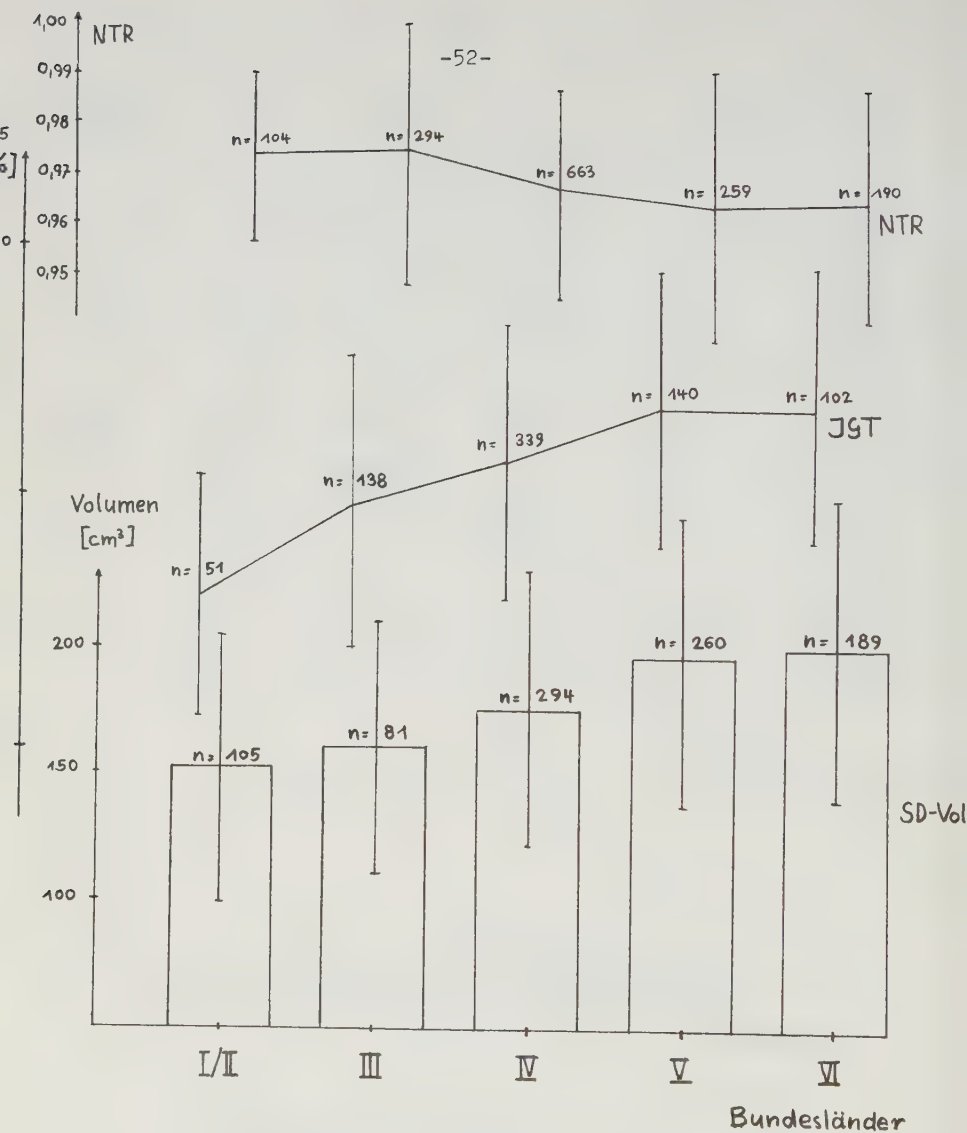


Abb.10: Örtliche Verteilung und Beziehung der Mittelwerte von NTR und IGT ^{132}J zum approximal errechneten mittleren Schilddrüsenvolumen. Gleichsinniger Anstieg der SD-Volumina und der initialen Jodaufnahme von Nord nach Süd. Gegensinniger, von Norden nach Süden abfallender Kurvenverlauf der NTR-Werte. Signifikanzunterschied: IGT von I/II nach VI $p=0,005$, NTR von I/II nach V $p=0,005$, Schilddrüsenvolumen von I/II nach VI $p=0,05$

Mein Dank gilt

Herrn Oberstarzt Professor Dr. med. Wolfgang Hengst,
der mir das Thema dieser Arbeit überließ und mich
stets bei allen auftretenden Fragen freundlich beriet
und mir wertvolle Hinweise gab,

Herrn H.D. Buchinger, dessen Unterstützung bei der
statistischen Auswertung mir eine große Hilfe war,

sowie den Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Ab-
teilung des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz
für die freundliche Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 29.9.44 wurde ich als Sohn des Opernsängers Ernst Müller und seiner Ehefrau Marion, geb. Wolf in Coburg geboren. Ab 1949 besuchte ich die Volksschule in Coburg und wechselte 1957 in die dortige Realschule über, wo ich 1960 die mittlere Reife erlangte. Im selben Jahr übersiedelte ich nach Koblenz und besuchte dort das Staatliche Max-von-Laue-Gymnasium, an dem ich 1966 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich 1970 das Physikum bestand. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Universität Heidelberg, an der ich mich 1973 mit Erfolg dem medizinischen Staatsexamen unterzog. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in den chirurgischen Abteilungen der Krankenanstalten Gernersheim und Bad Bergzabern ab, in letzterer war ich auch fünf Monate in der internen Abteilung tätig. Am 20. Oktober 1975 erhielt ich die Approbation als Arzt. Nach einem weiteren halben Jahr löste ich mein Beschäftigungsverhältnis in Bad Bergzabern und verpflichtete mich als Zeitsoldat für drei Jahre bei der Bundeswehr. Vom 1. Juli 1976 bis 30. Juni 1979 war ich als Stabsarzt ein Jahr in der chirurgischen und zwei Jahre in der urologischen Abteilung des Bundeswehrzentrankrankenhauses in Koblenz tätig. Seit Juli 1979 arbeite ich als Stationsarzt der urologischen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Mayen. Mein Ziel ist es, im nächsten Jahr die Facharztanerkennung als Urologe zu erwerben.

